

Síntese e atividade antibiótica de derivados xantônicos frente a *Staphylococcus aureus* multirresistente

Ana C. Micheletti¹ (PG), Nadia C. P. Carvalho² (PG), Neli K. Honda¹ (PQ), Adilson Beatriz^{1*} (PQ). *adilson.beatriz@ufms.br

¹Departamento de Química, CCET-UFMS, CP 549, 79070-900 Campo Grande - MS, Brasil.

²Seção de Análises Clínicas, Núcleo do Hospital Universitário - UFMS

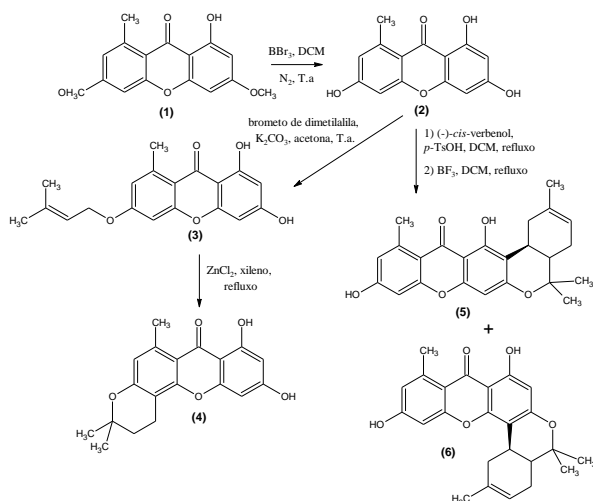
Palavras Chave: xantonas, canabinóides, modificação estrutural, atividade antibiótica.

Introdução

Infecções microbianas continuam a ser uma das grandes causas de morbidade e mortalidade no mundo, inclusive em países desenvolvidos, e o rápido surgimento de bactérias resistentes aos tratamentos à disposição é um grave problema de saúde pública¹. Xantonas, naturais ou sintéticas, possuem um perfil diverso de atividades biológicas², e, por esta razão, vêm sendo amplamente estudadas. Os canabinóides, terpenóides tricíclicos possuindo um grupo benzopirânico, por sua vez também apresentam efeitos fisiológicos importantes e servem como protótipos para o desenvolvimento de fármacos³⁻⁵. As duas classes citadas apresentam atividades interessantes frente a microrganismos diversos^{6,7}, e por esta razão foram sintetizados híbridos com características estruturais destes dois grupos, partindo-se de uma xantona natural (1), como estratégia para obter derivados com ação antibiótica.

Resultados e Discussão

Os derivados foram preparados de acordo com a seqüência de reações^{8,9} descrita no esquema 1.



Esquema 1. Obtenção dos derivados xantônicos (4), (5) e (6) a partir da liquexantona (1).

Os compostos (2) – (6) foram purificados por cromatografia de coluna de sílica gel e suas estruturas químicas foram confirmadas por dados espectroscópicos de RMN (¹H e ¹³C), IV, bem como

por espectrometria de massas.

Os derivados xantônicos (4) – (6) foram avaliados frente a uma variedade de espécies bacterianas Gram-positivas (*S. aureus*, ATCC 25923 e cepa clínica multirresistente) e Gram-negativas (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, e as cepas clínicas multirresistentes *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*). Entretanto, os compostos só foram ativos frente às bactérias Gram-positivas, e os valores de CMI são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Atividade antibiótica dos compostos (4) a (6).

Microrganismos	Compostos (CMI em µg/ mL)			
	(4)	(5)	(6)	GENTA
<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	n. a.*	7,8	2,0	<0,5
<i>S. aureus</i> (cepa clínica)	n. a.*	2,0	1,0	64

*n. a.= não ativo/ GENTA= getamicina.

Conclusões

A partir da xantona liquexantona (1) foi possível sintetizar os derivados (4), com resíduo benzopirânico, e os isômeros (5) e (6), xantonas contendo a estrutura tricíclica característica dos canabinóides. Estes compostos apresentaram boa atividade frente a cepas padrão e clínica multiresistente de *S. aureus*, entretanto serão testadas frente a outras cepas Gram-positivas para confirmar sua seletividade.

Agradecimentos

FUNDECT-MS, CAPES e UFMS.

¹Demain, A. L. *Med. Res. Rev.* **2009**, 29, 821.

²Woo, S. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1163.

³Eubanks, L. M. *et al. Mol. Pharm.* **2006**, 3, 773.

⁴Wroblewski, S. T. *et al. J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2110.

⁵Kogan, N. M. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3800.

⁶Muhammad, I. *et al. J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 804.

⁷Chomnawang, M. T. *et al. Fitoterapia.* **2009**, 80, 102.

⁸Castanheiro R. A. P. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6080.

⁹Mechoulam R. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6159.